**北京大学人民医院临床研究方案撰写要素**

**（干预性研究）**

**撰写说明：**

**1.提交完整版研究方案删除此页，研究方案需双面打印，封面课题负责人签字；**

**2.撰写中请注意删除提示语及斜体标注的案例；**

**3.请研究者根据自身研究特点删除不适用项并重新排序，即标有（如果适用）的项目，如果不适用，均可删除，其余不建议删除；**

**4.书写格式：**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **标题** | **字体** | **字号** |  | **行间距** |
| **一级标题** | **宋体** | **四号** | **加粗** | **2.0** |
| **二级标题** | **宋体** | **小四** | **加粗** | **1.5** |
| **三级标题等** | **宋体** | **小四** | **不加粗** | **1.5** |
| **正文（中文）** | **宋体** | **小四** | **不加粗** | **1.5** |

**一般格式要求：**

页眉、页脚完全，并包括研究题目、方案版本号（如1.0//2.0等）、版本日期（如20200101）和页码等信息。

**研究方案封面页及研究人员列表要求：**

研究方案封面课题负责人签字，研究人员列表包括课题负责人，研究人员列表中如有课题负责人科室以外的人员，课题审批表中需要相应合作科室主任签字。

研究题目

|  |
| --- |
| 本单位课题负责人： |
| 科室： |
| 版本号：1.0 |
| 版本日期：YYYYMMDD（如20200101） |
| 联系人： |
| 联系电话： |
| 本单位课题负责人签字： |

研究人员列表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 单位/科室 | 职务/职称 | 分工 |
| 例：XXX | 北京大学人民医院/XX科 | 科主任/主任医师 | 方案设计 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**正文要求：**

**一、研究摘要（**不超过500字）

**原则**：对研究目的和研究设计（包括设计类型、研究对象、样本量、观察指标及统计分析方法等）简要描述。

**二、研究背景以及立项依据**（1000-2000字）

**原则：**阐述研究意义、国内外研究现状及发展动态分析，需结合科学研究发展趋势来论述科学意义；或结合国民经济和社会发展中迫切需要解决的关键科技问题来论述其应用前景。

**三、研究目的**

**原则：**遵循PICO原则，即明确目标人群（patient）、研究的干预措施（intervention）、比较的干预措施（comparison）和临床结局（outcome）。

***书写举例：****评价XX治疗方法用于XX疾病的有效性和安全性。*

**四、研究方法和设计**（1000字以上）

**1、研究设计类型**

**原则：**研究类型包括但不限于：单臂临床试验、随机对照试验等；针对新药上市前研究，还需说明其临床试验分期。

***书写举例：****本研究采用多中心、随机、开放、平行、对照试验设计，对符合纳入排除标准的XXX患者随机分至XX组（对照组）与xx组(试验组)，比较两组XX患者xx治疗的有效率和安全性。*

**2、研究对象及选择标准**

**原则：**干预性研究中纳入的研究对象/受试者/研究人群通常指患有某种疾病的病人，研究者应对所研究疾病有明确定义，说明诊断标准和可靠的诊断方法。并明确研究对象来源、选择时间范围（包括研究对象招募或病例选取时间，精确到年月）。

**3、研究对象的选择标准：**

 **原则：**包括研究对象的入选标准、排除标准、剔除标准、退出标准等。其中入选标准旨在界定研究者希望待研究干预措施或研究结果未来使用的病人范围，用来制定入选标准和剔除标准的因素包括：①疾病严重程度；②有无并发症和伴发症；③病人的年龄、性别及居住区域等；④病程长短和既往治疗史等。在设定入选排除标准的时候要切忌选择过于宽泛的人群或过于限制的人群。

***书写举例：***

***入选标准：***

*a. 年龄在XX之间，性别不限；*

*b.*

*c.*

*d.*

*e. 签署知情同意书。*

***排除标准****：*

*a.；*

*b.；*

*c.；*

**4、干预组与对照组的设置**

**原则：**针对干预性研究，研究者应详述干预组和对照组干预措施的设置及分组比例，包括但但不限于以下方面：①研究用药物：试验药名称及规格、安慰剂规格；②药物管理；③给药方法、剂量及周期；④合并用药及注意事项。目前临床研究常用的对照有安慰剂对照和阳性药对照，应注明选择不同对照方法的原因。

***书写举例：****将符合纳入排除标准的XX患者按照1：1比例随机分入XX组和xx组，两组给药（治疗）方案如下：*

*1）XX组（干预组）：*

*2）xx组（对照组）：*

**5、随机化设计**

**原则：**明确用于生成随机分配序列的方法、随机化类型、用于实现随机分配序列的机制、由谁来负责生成随机分配序列/入组受试者/并将受试者分配至干预组。

***书写举例：***

*本研究采用传统随机信封法，使用SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) 软件生成随机数字表，随机数字及分组方案装在按顺序编号的密封的不透明信封中，并对负责招募和参加本研究的研究人员隐藏分配顺序。研究对象签署知情同意书后分配筛选编号，经过研究人员筛选后，符合研究纳入排除标准的患者，按顺序分配随机信封，并按随机信封内随机分组信息将研究对象随机分至两组。*

**6、主要测量指标或结局指标的选择和确认**

**原则：**干预性研究的结局指标一般包括有效性指标和安全性指标，应明确研究的主要结局指标和次要结局指标。

***书写举例：***

***①有效性评价指标***

*主要评价指标：*

*XXXX（写清具体的评估时间点、评估指标名称，例如术后4周较基线的糖化血红蛋白变化值）*

*指标的详细解释：包括含义，计算方法，评价方法，评价者*

*次要评价指标：*

*1）XXX;*

*2）XXX;*

*指标的详细解释：包括含义，计算方法，评价方法，评价者*

***②安全性评价指标****（常见指标如下：）*

*1）体格检查*

*2）实验室检查*

*3）心电图检查*

*4）不良事件及严重不良事件等*

**7、随访计划**

**原则：**以流程图或表格辅助说明随访内容、随访对象和方法、观察终点和观察终止时间、随访期和随访间隔等，明确每一步骤的随访时间、检查项目，如有必要，明确随访时间窗。

**8、样本量的计算依据**

**原则：**务必明确样本量计算方法和参考依据，不能仅说明本研究纳入的研究对象例数。样本量计算方法可咨询科研处方法学老师。

***书写举例：***

*本试验以XX为主要评价指标，采取优效性检验设计。根据既往研究数据[XX]。试验组及对照组的预估参数：XX，试验组:对照组为1:1，则在α=0.025（单侧检验），把握度（1-β）=80%的情况下，计算得每组样本量为XX例，考虑XX%脱落因素，则每组需XX例，共XX例。样本量计算公式为：*

$$n\_{T}=n\_{C}=\frac{\left(Z\_{1-α/2}+Z\_{1-β}\right)^{2}\left[P\_{C}\left(1-P\_{C}\right)+P\_{T}\left(1-P\_{T}\right)\right]}{\left(\left|D\right|-∆\right)^{2}}$$

*上式中：PT、PC分别为试验组和对照组预期事件发生率；*$\left|D\right|$*为两组预期率差的绝对值，*$ \left|D\right|$ *=* $\left|P\_{T}-P\_{C}\right|$*，n 表示每组样本量.*

***（若为多中心）在多中心临床试验中，应阐述每个临床试验机构的最低和最高的受试者数量及理由***

*本试验将同时在多家临床试验机构同时开展，原则上，将尽可能的均匀分配各中心的入组数量，以保证充分的中心代表性。但考虑到可行性和入选进度，将会根据实际情况对入组数量进行调整，尽量保证每家中心的入选规模相对平衡。而对某一特定中心、其最终的入组规模不应超过总病例数的50%。*

**五、研究进度**

**原则：**请考虑研究方案获得伦理审查批准后方可开展的因素，分别说明不同时间段的项目进度安排，可用甘特图等展示。

**六、前期研究基础**

**原则：**主要研究者在本研究内容方面有何前期研究基础和研究结果。

**七、研究场地及数据管理**

**原则：**（1）说明标本收集、贮存场所，实验室研究场地；（2）数据管理：说明数据管理的工作流程应包含数据采集/管理系统建立（如 病例报告表及数据库的设计）、数据接收与录入、数据核查、数据审核、数据库锁定、 数据导出及传输、数据及数据管理文件的归档等流程。

**八、统计分析方法**

**原则：**应报告分析使用的数据集（如ITT, FAS, PP数据集等），并根据研究目的选择适宜的统计分析方法，不能简单罗列使用的统计分析方法，应描述使用xx统计分析方法完成xx目的。如使用t检验比较暴露组与非暴露组年龄有无差异。

*书写示例如下：*

*所有的统计检验均采用双侧检验，P值小于0.05将被认为所检验的差别有统计意义（特别说明的除外）。*

*♦ 定量指标的描述将计算均值、标准差、中位数、最小值、最大值，下四分位数（Q1），上四分位数（Q3），分类指标描述各类的例数及百分数。*

*♦ 对两组一般情况的比较将根据指标的类型采用适当的方法进行分析，定量资料的组间比较采用根据数据分布情况采用成组t检验（方差齐性、正态分布）或Wilcoxon秩和检验，分类数据采用卡方检验或精确概率法（若卡方检验不适用），等级资料采用Wilcoxon秩和检验或CMH检验。*

***入组情况基线特征：***

*总结各中心入组及完成数，列出脱落病例的清单。各组不同数据集大小、各中心病例分布、总脱落率比较、未完成原因详细列表。对患者的人口学特征(年龄、性别等)、相关病史、治疗史等进行描述，并对两组年龄、性别等特征进行比较，以衡量两组的可比性。*

*人口学分析基于全分析集（FAS）。*

***有效性分析***

***1）主要疗效指标****：XX，采用优效（非劣/等效）设计，检验假设如下：*

*H0：P试验组-P对照组≥0*

*H1：P试验组-P对照组＜0*

*α=0.025（单侧）*

*（具体的统计分析方法）*

*主要疗效指标评价基于全分析集（FAS）和符合方案集（PPS）；*

***2）次要疗效指标：***

*将根据指标特征，按照一般统计学原则，选择相应的统计描述和分析方法。*

*次要疗效评价基于全分析集（FAS）和符合方案集（PPS）*

***安全性分析：***

*对各安全性指标数据进行描述性分析。安全性指标基于安全分析集（SS）。*

***3缺失数据的处理方法***

*试验开始前制定统计分析计划，数据库锁定后按照统计分析计划进行统计分析，根据结果出具统计分析报告书。*

*缺失值处理：对缺失数据，将根据所在的数据集划分进行处理；对于主要疗效数据，将采用最保守的填补方法进行填补。*

***4纳入分析中的受试者的选择标准及理由***

*全分析（Full analysis set，FAS）人群：按照意向性治疗（Intention To Treat）原则所确定的受试者集，该数据集由所有随机化的受试者中以最小的和合理的方法剔除后得出，包含所有经过随机化并接受试验药物治疗的受试者。FAS集将用于主要和次要指标的评价。*

*符合方案（Per-protocol set，PPS）人群：所有符合试验方案、依从性好，完成试验方案规定的治疗且主要疗效指标无缺失的病例。PPS集将用于主要和次要指标的评价。*

*安全性数据集（Safety set，SS）：所有经随机化分组，服用过1次研究药物并进行了至少1次安全性评估的患者，构成本研究的安全性人群。安全性人群是本次研究安全性评价的主要人群。*

**九、安全性评价**

**原则：**具体阐述与研究干预措施相关不良事件（AE）和严重不良事件（SAE）的概念及报告措施。

**十、受试者保护**

**原则：**说明知情同意、受试者利益与风险、隐私保护措施、保密、利益冲突等伦理考虑；特殊人群保护（妇女、儿童、老人等，其他特殊人群如在押人员等的风险评价及保护措施）

**十一、研究管理**

原则：说明针对研究主要环节的质量控制，包括以下几方面：

1、方案修改：定义项目开始后方案修改的原则及流程；

1. 质量控制：围绕整个研究流程说明质量控制措施，包括研究准备阶段、研究实施中、数据收集和管理等阶段；
2. 研究提前中止：定义提前终止研究的原则及处理办法。

**十二、多中心研究参加单位**（如果适用）

组长单位及各分中心基本情况介绍，课题任务分工说明。

**十三、参考文献**

格式规范，统一。

**十四、附件**